

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-320157

(43) 公開日 平成5年(1993)12月3日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/12	2 4 1	8829-4C		
A 6 1 K 31/495	AAE	9360-4C		
	AAK			
	ABU			
	ACP	9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数14(全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平4-334711	(71) 出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成4年(1992)12月15日	(72) 発明者	八十 昌夫 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭化成工業株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平3-354299	(72) 発明者	鈴木 幸男 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭化成工業株式会社内
(32) 優先日	平3(1991)12月20日	(72) 発明者	斎藤 哲 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭化成工業株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 小林 和憲

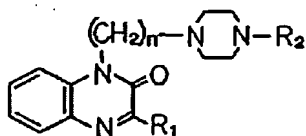
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1-置換アルキルキノキサリン誘導体およびその用途

(57) 【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化1】



(I)

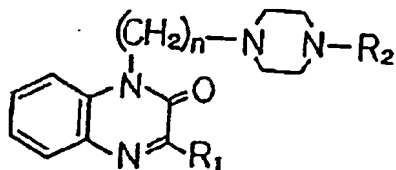
(式中、nは2～4の整数を、R₁ は水素原子またはメチル基を、R₂ は2-ピリジル基、2-ピリミジニル基または1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル基を示す) で表される1-置換アルキルキノキサリン誘導体またはその無毒性塩およびこれを有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤。

【効果】 本発明の化合物 (I) およびその塩は、セロトニン1A受容体に対し強い親和性を示し、抗不安薬、抗うつ剤、降圧剤、制吐剤 (抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤等を含む) 等のセロトニン神経系関連疾患

患治療剤として有用である。また本発明化合物中には、アドレナリンα₁ リセプターに対する親和性が強いものと、弱いものがあり、原因および治療対象の症状により、適宜の化合物を選択し、使用することができる。

2

【化1】

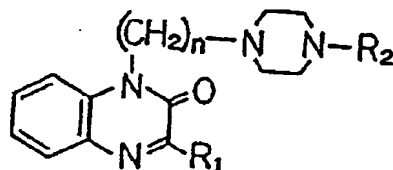


(I)

【請求項7】 1-置換アルキルキノキサリン誘導体またはその無毒性塩が1-[2-{4-(2-ピリミジニル)-1-ビベラジニル}エチル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、1-[2-{4-(2-ピリミジニル)-1-ビベラジニル}エチル]-1,2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン、1-[2-{4-(2-ピリジニル)-1-ビベラジニル}エチル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、
1-[2-{4-(2-ピリジニル)-1-ビベラジニル}エチル]-1,2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン、1-[3-{4-(2-ピリミジニル)-1-ビベラジニル}プロピル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、1-[3-{4-(2-ピリジニル)-1-ビベラジニル}プロピル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、1-[3-{4-(2-ピリミジニル)-1-ビベラジニル}プロピル]-1,2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン、1-[3-{4-(2-ピリジニル)-1-ビベラ

50

【化2】



(I)

【請求項 12】 一般式 (I) 中、R₂ が 2-ピリジル基または 2-ピリミジニル基である請求項 1 記載の 1-置換アルキルキノキサリン誘導体またはその無毒性塩。

【請求項13】 一般式(I)中、R₂が1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル基である請求項1記載の1-置換アルキルキノキサリン誘導体またはその無毒性塩。

【請求項14】 1-置換アルキルキノキサリン誘導体またはその無毒性塩が、1-[2-{4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル}エチル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、1-[2-{4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル}エチル]-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン、1-[2-{4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル}エチル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、1-[2-{4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル}エチル]-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン、1-[3-{4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル}プロピル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、1-[3-{4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル}プロピル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、1-[3-{4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル}プロピル]-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン、1-[3-{4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル}プロピル]-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン、1-[3-{4-(1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル)-1-ピペラジニル}プロピル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、1-[3-{4-(1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル)-1-ピペラジニル}プロピル]-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン、1-[4-{4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル}ブチル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、1-[4-{4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル}ブチル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、1-[4-{4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル}ブチル]-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン、1-[4-{4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル}ブチル]-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン、1-[4-{4-(1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル)-1-ピペラジニル}ブチル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、1-[4-{4-(1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル)-1-ピペラジニル}ブチル]-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリンおよびそれらの無毒性塩からなる群より選ばれる化合物である請求項6記載の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規な1-置換アルキルキノキサリン誘導体に関し、更に詳細には抗不安剤、抗うつ剤、降血圧剤、制吐剤（抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤等を含む）等の医薬品として有用な1-

置換アルキルキノキサリン誘導体並びにその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】 セロトニン1A受容体に親和性を有する化合物が、抗不安剤、抗うつ剤、降血圧剤、制吐剤（抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤等を含む）等として有用なことが知られており、これらの化合物について既に多くの報告がなされている（日本臨床 47巻、1989年増刊号、第1241-1248頁；J.P. Feighne, W.F. Boyer, Psychopathology, 22, 21(1989)；P.R. Saxena, C.M. Villalon, TiPS, 11, 95(1990), N. Matsuki et al., Jpn.J. Pharmacol, Suppl., 58, 313(1992)等）。

【0003】

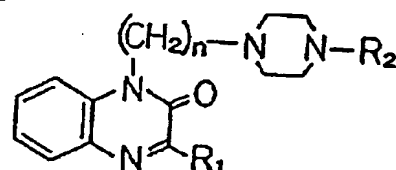
【発明が解決しようとする課題】 しかし、より優れた上記の薬理作用を有する化合物を広く検索、見出し、これを提供することが望まれていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、種々の化合物を合成し、それらの薬理作用について検討していたところ、下記式(I)で表される1-置換アルキルキノキサリン誘導体は文献未記載であり、優れたセロトニン1Aリセプター親和性を有することを見出し本発明を完成した。

【0005】 従って、本発明の第1の目的は、次の一般式(I)

【化3】

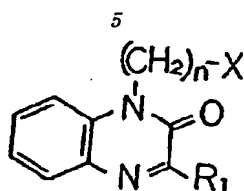


(I)

（式中、nは2~4の整数を、R₁は水素原子またはメチル基を、R₂は2-ピリジル基、2-ピリミジニル基または1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル基を示す）で表される1-置換アルキルキノキサリン誘導体またはその無毒性塩を提供するものである。また、本発明の他の目的は、前記の一般式(I)で表される1-置換アルキルキノキサリン誘導体またはその無毒性塩を有効成分とするセロトニン神経系が関与する疾患に対する治療剤を提供するものである。

【0006】 本発明化合物(I)は、例えば次の一般式(II)

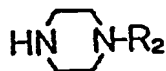
【化4】



(II)

(式中、n および R₁ は前記と同じ意味を示し、X は脱離基を示す) で表される化合物と一般式 (II)

【化5】



(III)

(式中、R₂ は前記と同じ意味を示す) で表される化合物を、不活性溶媒中にて反応させることにより製造される。

【0007】前記の一般式 (II) で表される化合物 (以下、化合物 (II) という) は、特開昭64-50868号に記載された公知化合物または当該記載に準じて容易に調製される化合物である。化合物 (II) 中、X は脱離基を示すが、この脱離基とは、化合物 (III) との反応性を高め、脱離しうる基を意味し、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子等のハロゲン原子や、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のアルキルまたはアリールスルホニルオキシ基等が例示される。

【0008】また、一般式 (III) で表される化合物 (以下、化合物 (III) という) は、市販されており、例えば、アルドリッチ社、東京化成社等より入手可能である。

【0009】化合物 (II) と (III) との反応に用いられる不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない溶媒であれば特に限定されず使用されるが、好ましいものとしては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられる。この反応においては、脱酸剤を存在させることが好ましく、脱酸剤としては無機または有機の塩基が挙げられ、具体的には、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム等のアルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩または水素化合物、またはトリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン等が例示される。

【0010】上記反応において、化合物 (II) と化合物 (III) は基本的には当量反応せしめればよいが、通常は化合物 (III) を1~5当量、特に好ましくは1、2~2当量用いるとよい。また、脱酸剤は、通常化合物 (III)

6

と当量を用いることが好ましい。

【0011】上記反応は、室温でも進行しうるが、通常は加熱条件、例えば、溶媒還流条件下にて行うことが好ましい。反応時間は、化合物の組合せや反応温度等により適宜選択し、十分反応が進行したことを確認して終了すればよいが、通常1時間から数日が例示される。溶媒量は適宜の量を選択すればよいが、化合物 (II) の10~200倍の容量が例示される。

【0012】上記反応により得られる本発明の化合物 (I) は、反応物中から精製してもまた、精製しなくともよいが、例えばシリカゲルなどの担体を用いるカラムクロマトグラフィーなどの公知の精製法により精製することが好ましい。

【0013】得られた本発明化合物 (I) は、更に必要に応じて、その医薬上許容される非毒性塩とすることができる。このような塩の例としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、リンゴ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩などが挙げられる。

【0014】これらの塩を本発明化合物 (I) から得るには、公知の遊離塩基から塩を得る方法によって製造することができる。例えば、本発明化合物 (I) に当量の塩酸/メタノール溶液を加えて塩酸塩を析出させ、これを回収すればよい。塩が析出し難い場合には、これにジエチルエーテルなどの有機溶媒を加えてもよい。

【0015】以上のようにして得られる本発明化合物 (I) において、n は2~4の整数を示すが、このうち3または4のものが好ましい。また、基 R₁ は水素原子またはメチル基を示すが、水素原子である方が一般にセロトニン1Aリセプターに強い親和性を示す。一方、生体内における移動に関し、メチル基である方が逆に好ましい結果を与えることもある。更に基 R₂ は、2-ピリジル基、2-ピリミジニル基または1、2-ベンゾ-3-イソチアゾリル基を示すが、R₂ が2-ピリジル基、2-ピリミジニル基である場合には、セロトニン1Aリセプターには強い親和性を示すのに対して、アドレナリン α₁ リセプターには弱い親和性を示すことから、セロトニン1Aリセプターに選択的に関係する症状の治療剤、例えば抗不安剤、抗うつ剤、セロトニン1Aリセプターが関与する降圧剤、制吐剤 (抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤等を含む) 等に特に好ましく使用される。また、R₂ が1、2-ベンゾ-3-イソチアゾリル基である場合には、セロトニン1Aリセプターに強い親和性を示すばかりでなく、アドレナリン α₁ リセプターにも比較的強い親和性を示し、セロトニン1Aリセプターおよびアドレナリン α₁ リセプターが共に関与する症状の治療、例えば降圧剤等に特に好ましく使用される。

【0016】斯くして得られた化合物 (I) およびそれ

らの塩は、後記の通り、セロトニン1Aリセプターに高い親和性を有し、さらに動物実験によって抗不安作用等のセロトニン神経系が関与する疾患に作用を有することが確認されたので、セロトニン神経系関連疾患治療剤となし得る。なお、セロトニン神経系が関与する疾患とは、セロトニン1Aリセプターに高い親和性を有する薬剤によって治療される疾患を意味し、セロトニン神経系関連疾患治療剤とは、当該疾患を治療する薬剤、例えば、抗不安剤、抗うつ剤、降血圧剤、制吐剤（抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤等を含む）等を含むものである。

【0017】このようなセロトニン神経系関連疾患治療剤を調製するには、化合物（I）またはそれらの塩と薬学的に許容される医薬担体とを組み合わせ、公知方法により経口もしくは非経口投与用に製剤化すれば良い。

【0018】上記製剤化のための剤型としては、注射剤、点滴剤、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等が挙げられるが、その製造のためには、これらの製剤に応じた薬学的に許容される各種医薬担体等を用いることができる。

【0019】例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの経口剤の調製に当たっては、澱粉、乳糖、白糖、マンニト、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類などの賦形剤、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどの結合剤、澱粉、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80などの界面活性剤、タルク、ロウ、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどの滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤等を用いることができる。また、本発明の薬剤は、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても使用することができる。

【0020】非経口剤を調製するには、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどを用いることができる。さらに必要に応じ、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤などを加え*

*てもよい。

【0021】本発明のセロトニン神経系関連疾患治療剤の投与量は、投与経路、被投与者の年齢、体重、症状等によって異なるが、一般には成人1日あたり、化合物（I）として0.1mg~200mg/kg程度とすれば良い。

【0022】作用

次に、本発明化合物について、その薬理作用を検討した結果を示す。

1. セロトニン1A（5HT1A）リセプターに対する親和性

—実験方法—

（A）ラット海馬膜画分の調製

SD系雄性ラット（7週令、チャールス・リバー）を断頭後、すばやく脳を取り出し、これに氷冷下50mMトリス・塩酸緩衝液（pH7.4）を加えて懸濁し、ホモジネートした。このホモジネートを遠心分離（4800g、15分）し、その沈渣を上記緩衝液で再懸濁した。内在性のセロトニンを分解するために、この懸濁液を30℃で20分間保温した後、遠心分離（4800g、15分）し、その沈渣を海馬膜画分とした。

【0023】（B）³H-8-ヒドロキシジプロピルアミノテトラリン（³H-8-OH-DPAT）結合能の測定方法

上記で調製したラット海馬膜画分（約100~200μg蛋白質）と³H-8-OH-DPAT（ニューイングランド・ニュークレア社、NEN）（最終濃度0.5nM）およびパーギリリン（pargyline、シグマ社製）（最終濃度10μM）を30℃で30分間反応させた後、反応液をワットマンGF/Cフィルターで吸引ろ過することにより反応を停止させ、フィルターに吸着した放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定し、得られた測定値を総結合量（TB）とした。上記組成にセロトニン（最終濃度10μM）を加えて同様に反応させたものの測定値を非特異的結合量（NB）とした。セロトニンの代わりに適宜の濃度の各化合物の検体を加えて反応させ、測定値（DTB）を得た。

【0024】（C）Ki値計算法

ある一定濃度における検体の結合阻害率を次の計算式で算出した。

【0025】

【数1】

$$\text{結合阻害率}(\%) = 100 - \frac{\text{DTB} - \text{NB}}{\text{TB} - \text{NB}} \times 100$$

【0026】各検体毎に適宜の濃度（高濃度から低濃度まで）における結合阻害率を求め、横軸に濃度の対数値、縦軸に結合阻害率をプロットし、非線型最小2乗法にて曲線を引き、各検体のIC₅₀値（50%結合阻害す

る濃度）を求めた。

【0027】Ki値は次の計算式で算出した。

【0028】

【数2】

$$K_i = \frac{I C_{50}}{1 + [L] / K_d}$$

【0029】

[L] ; 実験に用いた放射性リガンド濃度 (0.2 nM)

K_d ; 放射性リガンドのリセプターに対する親和性を表*

*す濃度 (0.7174 nM)

I C₅₀ ; リセプターと放射性リガンドとの結合を50%阻害する薬物濃度

なお、検体とする各化合物は、予め塩酸塩としたものを用いた。

【0030】-測定結果-

【0031】

【表1】

化合物番号	5HT1A K _i (nM)	化合物番号	5HT1A K _i (nM)
077	696.35	216	19.90
083	860.38	133	57.24
227	234.22	134	8.28
230	295.27	142	116.03
102	12.90	153	15.64
121	7.36	218	3.94
130	24.04	219	9.57
131	36.85	参考1*	不活性
215	8.81	参考2**	不活性

【0032】* 参考 1: 1-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ブチル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン (後記参考合成例1で製造)

** 参考 2: 1-[4-(4-エチル-1-ピペラジニル)ブチル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン (後記参考合成例2で製造)

【0033】2. 動物実験 (抗うつ作用評価)

-実験方法-

ICR系雄性マウス (5週令) を用い、水車式強制水泳法により測定した (参考文献; European Journal of Pharmacology 83, (1982), 171-173)。即ち、槽の水面に回転可能な水車が出ており、マウスが溺れないように水車※

※に上がろうとしても、水車が回転して登れない構成の実験装置を用い、この実験装置の水車をマウスが回転させる数を測定した。試験の前日に、マウスをこの実験装置に投じ、水車回転数の若しくは低いまたは高い個体は除いた。なお、一群を6匹として実験を行った。評価対象の化合物は、化合物 (I) の塩酸塩 (10mg/kg) を、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム塩 (CMC-Na) に懸濁して使用し、腹腔内投与の場合には試験の30分前に投与し、経口投与の場合には試験の60分前に投与した。結果は表2の通りである。

【0034】

【表2】

化合物番号	投与量	投与経路	回転数
化合物 102	10mg/kg	i. p.	18.8
化合物 134	10mg/kg	i. p.	16.4
対照群			14.1

この実験の結果、本目的化合物が抗うつ作用を有することが確認された。

【0035】3. 動物実験 (抗不安作用評価)

-実験方法-

ウィスター (wistar) 系雄性ラット一群6匹を用い、ウォーター・リック・テスト (water lick test) (参考文献; Psychopharmacology 104, 432-438, (1991)) を行った。即ち、金属製の給水チューブが装着されてるボーゲル (vogel) 型実験装置

であって、その床面はステンレススチール製のグリットで出来ていて、金属製の給水チューブとグリットの間が電気刺激装置に通じており、金属製の給水チューブから水を飲むと、直流通電をすることにより罰刺激を与えられる構成の実験装置を用いた。この実験装置に24時間絶水させたラットを入れ、10分間当たりの罰刺激回数を測定した。なお、使用するラットは、予めこの試験を行い、その回数に差のないように群分けした。評価対象の試験化合物は、その塩酸塩 (10mg/kg) を、

0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム塩(CMC-Na)に懸濁して使用し、試験の30分前に腹腔内投与した。結果は表3のとおりである。*

*【0036】
【表3】

化合物番号	投与量	投与経路	罰刺激回数
化合物 102	10mg/kg	l. p.	20.1
化合物 134	10mg/kg	l. p.	14.6
対照群			10.2

この実験の結果、本目的化合物が抗不安作用を有することが確認された。

【0037】4. 動物実験(抗嘔吐病作用評価)

(1) 実験方法

実験動物としてスunksを使用した。スunksはトガリネズミ科の小型動物であり、動揺病や嘔吐を起こす動物として知られている(生体の科学、42、538(1990))。スunksは単純な加速度刺激を加えられると、人での乗り物酔いに相当する症状(動揺病)を呈し、最終的に嘔吐を引き起こす。また、シスプラチン等20の薬物を投与すると嘔吐を引き起こすことも知られてい※

※。従って、この嘔吐を抑えることができれば、制吐剤として有用であり、また抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤等としても有用である。スunksに被検化合物を腹腔内投与し、その30分後に振幅4cm・頻度1Hzの加速度刺激を与え、嘔吐の発現有無を観察した。

【0038】(2) 測定結果

スunks動揺病嘔吐に対する作用を測定した結果は表4の通りである。

【0039】

【表4】

投与化合物	投与量(kg当り)	嘔吐するまでの時間	例数
生理食塩水		1分35秒±8秒	46
102	10	6分40秒	4
121	3	5分35秒	4
134	3	8分50秒	4

【0040】上記の測定結果によれば、生理食塩水投与群は、100%動揺病を呈し、刺激開始後5分以内に嘔吐を引き起こした。ところが、予め本発明化合物(I)を投与すると、嘔吐の発現は抑制されることにより、本発明化合物(I)は制吐剤(抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤等を含む)として有用である。

【0041】5. アドレナリン α_1 リセプターに対する親和性

—実験方法—

(A) ラット海馬膜画分の調製

SD系雄性ラット(7週令、チャールス・リバー)を断頭後、すばやく脳を取り出し、これに氷冷下で大脳皮質を分離した。摘出した大脳皮質は、-80℃で一昼夜以上凍結した。凍結したこの組織を氷冷下でゆっくりと解凍し、50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)を加えて懸濁し、ホモジネートした。このホモジネートを遠心分離(48000g、15分)し、その沈渣を上記緩衝液で2回洗浄し、得られた沈渣を上記緩衝液で再懸濁して、アドレナリン α_1 リセプターの膜標品とした。

【0042】(B) 3 H-ブラゾシン結合能の測定方法 50

上記で調製した α_1 リセプターの膜標品と、 3 H-ブラゾシン(ニューイングランド・ニュークレア社製)(最終濃度0.2nM)およびアスכולビン酸(最終濃度0.005%)とを全量1mlとし、25℃で30分間インキュベートした。次いで、反応液をガラス繊維濾紙(Whatman GF/C)で吸引ろ過し、濾紙を50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)4mlで3回洗浄し、バイアル瓶に移し、シンチレーターを加えて放射能を測定して得られた測定値を総結合物量(TB)とした。上記組成にさらにブラゾシン(最終濃度0.1 μ M)を加えて同様に反応させたものの測定値を非特異的結合物量(NB)とした。ブラゾシンの代わりに適宜の濃度の各化合物の検体を加えて反応させ、測定値(DTB)を得た。

【0043】(C) Ki値計算法

ある一定濃度における検体の結合阻害率を次の計算式で算出した。

【0044】

【数3】

$$\text{結合阻害率}(\%) = 100 - \frac{\text{DTB-NB}}{\text{TB-NB}} \times 100$$

【0045】各検体毎に適宜の濃度（高濃度から低濃度まで）における結合阻害率を求め、横軸に濃度の対数値、縦軸に結合阻害率をプロットし、非線型最小2乗法にて曲線を引き、 IC_{50} 値（50%結合阻害する濃度）を求めた。 K_i 値は次の計算式で算出した。

【0046】

【数4】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/K_d}$$

*【0047】

【L】：実験に用いた放射性リガンド濃度（0.2 nM）

K_d ：放射性リガンドのリセプターに対する親和性を表す濃度（0.133 nM）

10 IC_{50} ：リセプターと放射性リガンドとの結合を50%阻害する薬物濃度

なお、検体とする各化合物は、予め塩酸塩としたものを用いた。

【0048】

【表5】

化合物番号	$\alpha_1 K_i$ (nM)	化合物番号	$\alpha_1 K_i$ (nM)
077	29857.32	216	13.87
083	21066.76	133	357.31
102	291.95	134	30.94
121	88.82	142	208.11
130	183.26	153	27.44
131	99.77	218	0.32
215	14.33	219	0.47

【0049】なお、いずれの化合物（I）もマウス3匹に50mg/kg腹腔内投与で死亡例を認めず、安全性の高いことが確認された。

【0050】

【発明の効果】上記の結果の通り、本発明の化合物（I）およびその塩は、セロトニン1A受容体に対し強い親和性を示し、抗不安剤、抗うつ剤、降血圧剤、制吐剤（抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤等を含む）等のセロトニン神経系関連疾患治療剤として有用である。また本発明化合物中には、アドレナリン α_1 リセプターに対する親和性が強いものと、弱いものがあり、原因および治療対象の症状により、適宜の化合物を選択し、使用することができる。

【0051】

【実施例】次に、本発明の目的化合物（I）およびその塩酸塩、その製造の例とその中間体に関し実施例および製造例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。なお、本発明の目的化合物（I）およびその塩酸塩の代表例を実施例1から3に記載し、その他の化合物の製造例を実施例4に纏めた。

【0052】製造例 1

1-（2-ヒドロキシエチル）-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリンの製造：2-ヒドロキシキノキサ

リン7.30g（50mMアルドリッチ社製）を5N水酸化ナトリウム水溶液50mlとt-ブタノール150mlの混合液に溶解し、エチレンクロロヒドリン16.8ml（0.25M）を加え、60℃にて4時間加熱撹拌した。この反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解し水洗した。このクロロホルム溶液を芒硝にて乾燥した後、減圧にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（担体：ワコーゲルC200、300g、溶出溶媒：クロロホルム：メタノール=500~200：1）で精製して、Rf=0.3付近（シリカゲルTLC、展開溶媒：クロロホルム：メタノール=20：1）のフラクションを採取して、表題の化合物を得た。

【0053】N置換体；収量7.13g（75.1%）

$^1H-NMR(CDCl_3)$ ；2.25(1H, t, J=5), 4.0-4.2(2H, m), 4.49(2H, t, J=6), 7.3-8.0(4H, m), 8.33(1H, s)

Fab-Mass；191, 154, 136

【0054】製造例 2

1-（3-クロロプロピル）-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリンの製造：2-ヒドロキシキノキサリン7.30g（50mM）を5N水酸化ナトリウム水溶液50mlとt-ブタノール150mlの混合液に溶解し、1-ブロモ-3-クロロプロパン24.7ml（2

50 mM東京化成社製)を加え、60℃にて9時間加熱攪拌した。この反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した。このクロロホルム溶液を、芒硝にて乾燥した後、減圧にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(担体;ワコーゲルC200、1Kg、溶出溶媒;クロロホルム:メタノール=500:1)を行ない、Rf=0.85付近(シリカゲルTLC、展開溶媒;クロロホルム:メタノール=20:1)のフラクションを採取し、表題の化合物を得た。

【0055】収量6.68g(60.0%)

¹H-NMR(CDCl₃): 2.2-2.4(2H, m), 3.70(2H, t, J=6), 4.43(2H, t, J=6), 7.3-8.0(4H, m), 8.34(1H, s)

Fab-Mass: 225, 223, 187, 154

【0056】実施例 1

1-[2-{4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル}エチル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン(化合物番号077)の製造:製造例1で得られた1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン0.95g(5.0mmol)を、塩化メチレン15mlに溶解し、トリエチルアミン0.70ml(5.0mmol)を加え、氷冷下メタンスルホンクロライド0.39ml(5.0mmol)を滴下し、一夜攪拌した。減圧濃縮し、これをベンゼン25mlに溶解し、2-ピリミジニルピペラジン1.64g(10mmol)、トリエチルアミン1.4ml(10mmol)を加え、31時間加熱還流した。反応後クロロホルムを加え、炭酸カリウム水溶液で洗浄し、水層はさらにクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を合わせ、芒硝にて乾燥し、減圧にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、100g、溶出溶媒;クロロホルム:メタノール=200:1)で精製して表題の化合物を得た。

【0057】実施例 2

1-[2-{4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル}エチル]-1,2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン(化合物番号83)の製造:1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2-ジヒドロ-3-メ

チル-2-オキソキノキサリン1.02g(5.0mmol)を、塩化メチレン10mlに溶解し、氷冷下で、塩化チオニル0.42mlを滴下し、一夜攪拌した。減圧濃縮し、粗精製の1-(2-クロロエチル)-3-メチル-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリンを得た。次いで、この1-(2-クロロエチル)-3-メチル-1,2-ジヒドロキノキサリンをベンゼン25mlに溶解し、2-ピリミジニルピペラジン1.64g(10mmol)およびトリエチルアミン1.4ml(10mmol)を加え、23時間加熱還流した。反応後クロロホルムを加え、炭酸カリウム水溶液で洗浄し、水層はさらにクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を合わせ、芒硝にて乾燥し、減圧にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、100g、溶出溶媒;クロロホルム:メタノール=200:1)で精製して表題化合物を得た。

【0058】実施例 3

1-[3-{4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル}プロピル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン(化合物番号121)の製造:製造例2で得られた1-(3-クロロプロピル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン0.67g(5.0mmol)を、アセトニトリル25mlに溶解し、炭酸カリウム1.92g(7.5mmol)と2-ピリジニルピペラジン0.77g(5mmol)を加え、27時間加熱還流した。反応後、クロロホルムを加え、炭酸カリウム水溶液で洗浄し、水層はさらにクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を合わせ、芒硝にて乾燥し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、100g、溶出溶媒;クロロホルム:メタノール=200:1)で精製して表題の化合物を得た。

【0059】実施例 4

実施例1から3に記載の方法に従い、表6に示す化合物を得た。またそれらの化合物(遊離塩基)の物性を表7に示した。

【0060】

【表6】

化合物 番号	R ₁	n	X	R ₂	準じた 実施例番号	反応時間 (hr)	収率 (%)
077	H	2	OMs	Pm1	1	31	84.9
083	CH ₃	2	Cl	Pm1	2	23	94.1
227	H	2	OMs	Pdy1	1	24	91.4

17						18	
230	CH ₃	2	OMs	Pdy1	1	72	98.8
102	H	3	Cl	Pm1	3	25	62.3
121	H	3	Cl	Pdy1	3	27	73.1
130	CH ₃	3	Cl	Pm1	3	24	34.7
131	CH ₃	3	Cl	Pdy1	3	25	58.1
215	H	3	Cl	Bzis	3	24	31.8
216	CH ₃	3	Cl	Bzis	3	20	94.7
133	H	4	Cl	Pm1	3	96	32.6
134	H	4	Cl	Pdy1	3	96	47.2
142	CH ₃	4	Cl	Pm1	3	120	84.3
153	CH ₃	4	Cl	Pdy1	3	72	62.6
218	H	4	Cl	Bzis	3	24	98.2
219	CH ₃	4	Cl	Bzis	3	24	53.0

【0061】表中、下記の記号は次の意味を表す。

Bzis : 1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル基

OMs : メタンスルホニルオキシ基

【0062】

Pdy1 : 2-ピリジン基

【表7】

Pm1 : 2-ピリミジニル基

化合物 番号	N. M. R. CDCl ₃ , TMS	MASS (FAB)
077	2.65(2H*2, t, J=7), 2.75(2H, t, J=7), 3.83 (2H*2, t, J=7), 4.44(2H, t, J=7), 6.48(1H, t, J=5) 7.3-8.0(4H, m), 8.29(1H*2, d, J=5), 8.31(1H, s)	337, 154
083	2.60(3H, s), 2.6-2.9(6H, m), 3.8-4.0(4H, m) 4.45(2H, t, J=7), 6.49(1H, d, d, J=5, 5) 7.3-7.9(4H, m), 8.30(1H*2, d, J=5)	351, 154
227	2.6-2.8(6H, m), 3.5-3.6(4H, m), 4.45(2H, t, J=7) 6.6-6.7(2H, m), 7.3-8.3(6H, m) 8.34(1H, s)	336, 307 154
230	2.60(3H, s), 2.7-2.8(6H, m), 3.5-3.6(4H, m) 4.47(2H, t, J=7), 6.5-6.7(2H, m) 7.3-8.3(6H, m)	350, 273 154

1 0 2	1.99(2H, quint, J=7), 2.4-2.6(6H, m), 3.7-3.9 (4H, m), 4.37(2H, t, J=7), 6.49(1H, d, J=5, 5) 7.3-8.0(4H, m), 8.2-8.4(3H, m)	352, 154
1 2 1	1.9-2.1(2H, m), 2.4-2.7(6H, m), 3.4-3.6(4H, m) 4.37(2H, t, J=7), 6.6-6.7(2H, m) 7.3-8.3(6H, m), 8.30(1H, s)	350, 154
1 3 0	1.99(2H, quint, J=7), 2.4-2.6(6H, m), 2.60(3H, s) 3.7-3.9(4H, m), 4.37(2H, t, J=7), 6.49(1H, d, J=5, 5), 7.3-8.0(4H, m), 8.3(1H*2, d, J=5)	365, 201 154
1 3 1	1.99(2H, quint, J=7), 2.60(3H, s), 2.5-2.7(6H, m) 2.60(3H, s), 3.5-3.6(4H, m), 4.37(2H, t, J=7) 6.5-6.7(2H, m), 7.2-8.3(6H, m)	364, 154
2 1 5	2.01(2H, quint, J=7), 2.57(2H, t, J=7) 2.6-2.8(4H, m), 3.5-3.7(4H, m), 4.38(2H, t, J=7) 7.3-8.0(8H, m), 8.31(1H, s)	406, 307 154
2 1 6	2.01(2H, quint, J=7), 2.58(2H, t, J=7) 2.61(3H, s), 2.6-2.8(4H, m), 3.5-3.7(4H, m) 4.38(2H, t, J=7), 7.3-8.0(8H, m)	420, 307 154
1 3 3	1.6-1.9(4H, m), 2.4-2.6(6H, m), 3.7-3.9(4H, m) 4.30(2H, t, J=7), 6.49(1H, d, J=5, 5) 7.3-8.0(4H, m), 8.30(1H, d, J=5), 8.31(1H, s)	365, 154
1 3 4	1.6-2.0(4H, m), 2.48(2H, t, J=7), 2.5-2.6(4H, m) 3.5-3.6(4H, m), 4.31(2H, t, J=7), 6.5-6.7(2H, m) 7.3-8.2(6H, m), 8.30(1H, s)	364, 154
1 4 2	1.6-1.9(4H, m), 2.4-2.6(6H, m), 2.60(3H, s) 3.7-3.9(4H, m), 4.30(2H, t, J=7), 6.48(1H, t, J=5) 7.2-7.9(4H, m), 8.30(1H*2, d, J=5)	379, 154
1 5 3	1.6-2.0(4H, m), 2.48(2H, t, J=7), 2.5-2.7(4H, m) 2.60(3H, s), 3.5-3.7(4H, m), 4.30(2H, t, J=7) 6.5-6.7(2H, m), 7.2-7.9(6H, m), 8.1-8.3(1H, m)	378, 154
2 1 8	1.6-2.0(4H, m), 2.53(2H, t, J=7), 2.70(2H*2, t, J=7) 3.58(2H*2, t, J=7), 4.31(2H, t, J=7) 7.3-8.0(8H, m), 8.31(1H, s)	420, 154
2 1 9	1.6-2.0(4H, m), 2.53(2H, t, J=7), 2.60(3H, s) 2.70(2H*2, t, J=7), 3.58(2H*2, t, J=7) 4.32(2H*2, t, J=7), 7.2-8.0(8H, m)	434, 154

【0063】なお、上記各実施例に含まれる化合物の化 50 合物名およびその化合物番号は以下の通りである。

21

【0064】1-〔2-〔4-〔2-ピリミジニル〕-1-ピベラジニル〕エチル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン (化合物番号077). 1-〔2-〔4-〔2-ピリミジニル〕-1-ピベラジニル〕エチル〕-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン (化合物番号083). 1-〔2-〔4-〔2-ピリジニル〕-1-ピベラジニル〕エチル〕-1, 2-ヒドロ-2-オキソキノキサリン (化合物番号227). 1-〔2-〔4-〔2-ピリジニル〕-1-ピベラジニル〕エチル〕-1, 2-ヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン (化合物番号230). 1-〔3-〔4-〔2-ピリミジニル〕-1-ピベラジニル〕プロピル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン (化合物番号102). 1-〔3-〔4-〔2-ピリジニル〕-1-ピベラジニル〕プロピル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン (化合物番号121).

【0065】1-〔3-〔4-〔2-ピリミジニル〕-1-ピベラジニル〕プロピル〕-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン (化合物番号10). 1-〔3-〔4-〔2-ピリジニル〕-1-ピベラジニル〕プロピル〕-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン (化合物番号131). 1-〔3-〔4-〔1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル〕-1-ピベラジニル〕プロピル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン (化合物番号215). 1-〔3-〔4-〔1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル〕-1-ピベラジニル〕プロピル〕-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン (化合物番号216).

【0066】1-〔4-〔4-〔2-ピリミジニル〕-1-ピベラジニル〕ブチル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン (化合物番号133). 1-〔4-〔4-〔2-ピリジニル〕-1-ピベラジニル〕ブチル〕-1, 2-ヒドロ-2-オキソキノキサリン (化合物番号134). 1-〔4-〔4-〔2-ピリミジニル〕-1-ピベラジニル〕ブチル〕-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン (化合物番号142). 1-〔4-〔4-〔2-ピリジニル〕-1-ピベラジニル〕ブチル〕-1, 2-ヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン (化合物番号153). 1-〔4-〔4-〔1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル〕-1-ピベラジニル〕ブチル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン (化合物番号18). 1-〔4-〔4-〔1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル〕-1-ピベラジニル〕ブチル〕-1, 2-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソキノキサリン (化合物番号219).

【0067】製造参考例 1

1-〔4-〔4-メチル-1-ピベラジニル〕ブチル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリンの製造:
2-ヒドロキシキノキサリン7.30g (50mmol)

22

1)を5N水酸化ナリウム水溶液50mlとt-ブタノール150mlの混合液に溶解し、1-ブロモ-4-クロロブタン15.5ml (135mmol)を加え、60℃にて4時間加熱撹拌した。この反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した。このクロロホルム溶液を、芒硝にて乾燥した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール=500:1) にて精製し、Rf=0.85の付近 (シリカゲルTLC、展開溶媒; クロロホルム: メタノール=20:1) のフラクションから、1-〔4-クロロブチル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリンを得た。

【0068】収量: 8.03g (67.9%)

¹H-NMR (CDCl₃) ; 1.8-2.1(4H, m), 3.63(2H, t, J=6), 4.30(2H, t, J=6), 7.3-8.0(4H, m), 8.31(1H, s)

Mass (EI) ; 238, 236, 201, 146

【0069】この1-〔4-クロロブチル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン1.19g (5.0mmol)をベンゼン25mlに溶解し、これにメチルピラジン (東京化成社製) 1.00g (10.0mmol)およびトリエチルアン1.4ml (10.0mmol)を加え、120時間加熱還流した。反応後、クロロホルムを加え、希炭酸カリウム水溶液で洗浄し、水層はさらにクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を合わせ、芒硝にて乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (担体; ワコーゲルC200, 100g、溶出溶媒; クロロホルム: メタノール=200:1) で精製して表題化合物1.01gを得た。

【0070】

¹H-NMR (CDCl₃) ; 1.6-1.9(4H, m), 2.29(3H, s), 2.4-2.6(10H, m), 4.2-4.4(2H, m), 7.3-7.9 (4H, m), 8.30(1H, s)

Fab-Mass ; 301, 154

なお、参考1の化合物の塩酸塩は、上記化合物を5N塩酸-メタノール溶液に溶解し、これにエーテルを加えて結晶を析出させて得た。

【0071】合成参考例 2

1-〔4-〔4-エチル-1-ピベラジニル〕ブチル〕-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリンの製造:
参考1のメチルピラジンの代わりにエチルピラジン (東京化成社製) 1.14g (10.0mmol)を用い、同様の処理を行って表題化合物0.7gを得た。

【0072】

¹H-NMR (CDCl₃) ; 1.01(3H, t, J=7), 1.6-1.9(4H, m), 2.4-2.7(12H, m), 4.28(2H, t, J=7), 7.3-8.0(4H, m), 8.30(1H, s)

Fab-Mass ; 315, 201

なお、参考2の化合物の塩酸塩は、上記化合物を5N塩酸-メタノール溶液に溶解し、これにエーテルを加えて

結晶を析出させて得た。

【0073】製剤例 1

化合物134 (2塩酸塩)	20mg
ラクトース	90mg
微結晶セルロース	70mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

計 190mg

【0074】製剤例 2

化合物134 (2塩酸塩)	25mg
乳糖	135mg
結晶セルロース	30mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

計 200mg

【0075】製剤例 3

注射剤：化合物134 (2塩酸塩) 1gを注射用蒸留水
50mlに溶解し、0.22μm以下のフィルターを通

*カプセル剤：下記の成分を1号カプセルに充填してカプセル剤を調製した。

※ ※錠剤：下記の成分を常法により錠剤化し、錠剤を得た。

した後、バイアルに500μlずつ分注し、凍結乾燥して注射剤を得た。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/505	A E N	9360-4C		
C 0 7 D 403/12	2 3 9	8829-4C		
417/12	2 4 1	9051-4C		

(72)発明者 望月 大介

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭
化成工業株式会社内